

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI  
Corso di Laurea in Matematica

**ALZHEIMER:  
ANALISI DI UN MODELLO  
MATEMATICO CHE INCLUDE  
IL RUOLO DEI PRIONI**

Tesi di Laurea in Matematica

**Relatore:**  
**Chiar.mo Prof.**  
**BRUNO FRANCHI**

**Presentata da:**  
**CELESTE FABBRI**

**III Sessione**  
**Anno Accademico 2013-2014**

*L'uomo che comincia con certezza  
finisce nel dubbio,  
ma colui che comincia nel dubbio  
finisce con la certezza.  
Francis Bacon*

# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Descrizione del modello</b>	<b>6</b>
2.1	Il modello per la formazione della $\beta$ -amiloide tramite i prioni . . . . .	6
2.2	Il sistema di equazioni differenziali ordinarie associato . . . . .	9
<b>3</b>	<b>Studio del modello</b>	<b>12</b>
3.1	Ben posizione del problema . . . . .	12
3.2	Stabilità del problema . . . . .	13
<b>4</b>	<b>Conseguenze ed implicazioni biologiche del modello</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Appendice</b>	<b>18</b>
5.1	Lemma di Gronwall . . . . .	18
5.2	Coefficienti del polinomio caratteristico del sistema di ODE linearizzato .	20
5.3	Concetto di stabilità per funzioni di Lyapunov . . . . .	20
5.4	Funzione di Lyapunov . . . . .	24
5.5	Il criterio di Routh-Hurwitz . . . . .	26

# Capitolo 1

## Introduzione

In questa tesi andremo ad evidenziare alcuni risultati portati alla luce dall'articolo dalla Springer *Alzheimer's disease: analysis of a mathematical model incorporate the role of prions* pubblicato sul web qualche mese fa. Il lavoro va ad introdurre e studiare un modello matematico che vuole codificare la progressione in vivo dell'Alzheimer, con particolare attenzione alle leggi che regolano il danneggiamento della memoria da parte dei prioni.

L'Alzheimer è riconosciuto come una delle più diffuse malattie di demenza relative all'età, con circa 35,6 milioni di persone affette in tutto il mondo. È stato stimato che nel 2050 circa il triplo od il quadruplo delle persone ad oggi malate sarà affetto dal morbo. La malattia influenza la memoria, la cognizione del tempo e delle cose, il comportamento ed, infine, conduce alla morte. Aldilà delle disfunzioni a livello sociale di un paziente affetto da Alzheimer, un'altra importante conseguenza è il costo economico della malattia, che ha sfiorato i 430 miliardi di dollari; infatti il suo impatto umano e sociale ha fatto sì che venissero intraprese numerose ricerche al riguardo, per capirne le cause e sviluppare terapie efficaci. Prima di parlare del modello nello specifico, andiamo a descrivere qualche aspetto fondamentale della malattia per averne un quadro più completo. Il morbo di Alzheimer possiede tratti molto caratteristici, infatti diventa clinicamente evidente con un'alterazione delle funzioni intellettuali, associata a disturbi dell'umore e del comportamento. In seguito sopraggiunge il progressivo disorientamento e la perdita della memoria che gradualmente diventa totale. Nell'arco di 5 – 10 anni il paziente diventa profondamente disabile, muto ed immobile. Raramente i sintomi si manifestano prima dei 50 anni di età; infatti questa ha una forte incidenza sul numero di soggetti affetti dal morbo. Tra i 50 ed i 60 anni circa 1 su 100 si trova ad uno stato evidente della malattia, ma tra gli 85 e i 90 anni di età la percentuale sale al 40. Le principali alterazioni microscopiche dell'Alzheimer sono le cosiddette **placche senili** e gli ammassi neurofibrillari. Il principale componente del nucleo della placca è la  $\beta$ -amiloide. In alcuni casi una grande diffusione di queste placche rappresenta uno stadio precoce dello sviluppo. Clinicamente la progressione dell'Alzheimer è lenta ma inarrestabile, con

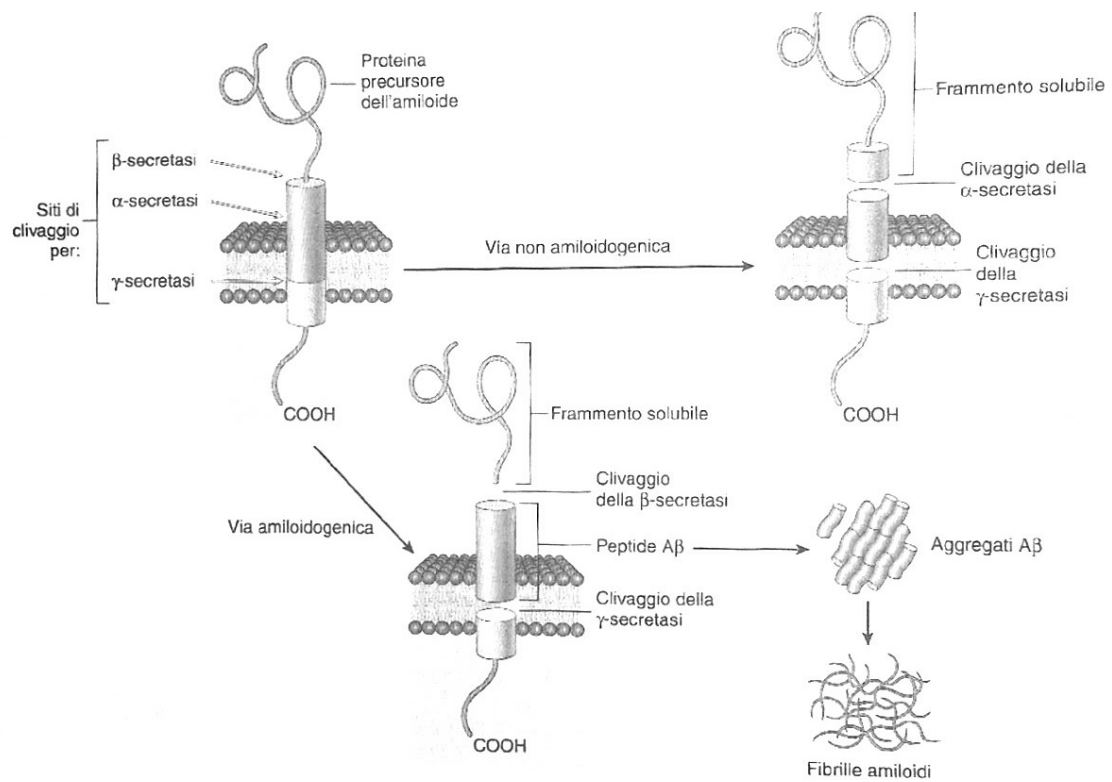


Figura 1.1: Processo di formazione delle fibrille di amilide

un decorso che spesso supera i 10 anni. I sintomi iniziali sono i disturbi della memoria a breve termine e con il progredire della malattia, emergono disturbi del linguaggio e perdita delle abilità matematiche e motorie. Negli stadi finali della malattia può insorgere incontinenza, mutismo e difficoltà a deambulare. Infine sopraggiunge la morte.

L'Alzheimer è una malattia che purtroppo ancora ad oggi non è conosciuta in ogni sua minima sfaccettatura, infatti continuano diverse ricerche al riguardo. Tra le recenti scoperte è presente il fatto che le proteine cellulari dei prioni  $PrP^C$  siano implicate nel danneggiamento della memoria. Questa connessione è proprio il fulcro del modello in considerazione, che consiste in un'equazione differenziale che descrive le dinamiche di formazione delle placche di  $\beta$ -amiloide, che sono legate al danno neuronale. È stata quindi dimostrata la ben posizione dell'equazione del modello e provata la stabilità dei risultati ottenuti per il suo unico stato di equilibrio, con l'assunzione che l'indice di polimerizzazione della  $\beta$ -amiloide sia costante.

La patologia dell'Alzheimer è collegata ad una graduale crescita delle placche di  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) nel cervello che sono formate dalle ( $A\beta$ ) peptidi ottenute dalle proteine precursori della amiloide (APP).

La  $\beta$ -amiloide può assumere due differenti forme, una di monomero solubile e l'altra di aggregato fibroso insolubile. È stato rilevato che il livello di tossicità dipende dalla dimensione di queste strutture e recenti prove suggeriscono che gli oligomeri giochino un ruolo fondamentale nel danneggiamento della memoria, ancor più delle placche di  $\beta$ -amiloide nel cervello.

Più specificatamente, gli  $A\beta$  oligomeri causano danni alla memoria tramite la tossicità sinaptica sui neuroni. Questo fenomeno sembra essere indotto da una membrana recettore, ed è stato provato che questo agente dannoso sia la proteina  $PrP^C$ . Notiamo che questa proteina, quando presente nella sua forma patologica chiamata  $PrP^{Sc}$ , è responsabile della malattia di Creutzfeldt-Jacob, meglio conosciuta come epidemia animale della mucca pazza. È risaputo, infatti, che ci siano alte affinità tra le  $PrP^C$  e gli  $A\beta$  oligomeri. Inoltre, le proteine dei prioni sono state identificate come APP regolatori, il che conferma lo stretto legame tra di loro.

Questa scoperta offre un nuovo obiettivo terapeutico: il recupero della memoria nei pazienti affetti da Alzheimer, o almeno rallentarne la perdita. L'obiettivo di questo lavoro è quello di introdurre e studiare un nuovo modello in vivo dell'evoluzione della malattia, mediante l'utilizzo delle proteine  $PrP^C$ . Nessun altro modello proposto dalla medicina fino ad ora è mai stato così avanzato. I prioni, infatti, non erano mai stati presi in considerazione nel modo in cui viene fatto nell'articolo.

# Capitolo 2

## Descrizione del modello

### 2.1 Il modello per la formazione della $\beta$ -amiloide tramite i prioni

Il modello si occupa di quattro differenti parametri:

- la concentrazione degli A $\beta$ -oligomeri, che consistono in aggregati di alcune A $\beta$ -peptidi
- la concentrazione delle proteine  $PrP^C$
- la concentrazione dei complessi formati da un oligomero di  $\beta$ -amiloide legato con una proteina di  $PrP^C$ . Queste quantità sono solubili e le loro concentrazioni sono descritte in termini di un'equazione differenziale ordinaria.
- le placche di  $\beta$ -amiloide insolubile, descritte dalla densità a seconda della loro dimensione  $x$ .  
Quest'ultima è una variabile astratta che può indicare il volume degli aggregati.

In questo modello sono stati considerati gli aggregati come fibrille in una dimensione, così la variabile dimensione  $x$  appartiene all'intervallo  $(x_0, +\infty)$ , dove  $x_0 > 0$  indica la dimensione critica sotto la quale le placche non possono formarsi.

Per schematizzare indichiamo, per  $x \in (x_0, +\infty)$  e  $t \geq 0$  :

- $f(t, x) \geq 0$  : la densità delle placche di  $\beta$ -amiloide con dimensione  $x$  e al tempo  $t$ ,
- $u(t) \geq 0$  : la concentrazione degli oligomeri di  $\beta$ -amiloide solubile (oligomeri non ancora legati) al tempo  $t$ ,
- $p(t) \geq 0$  : la concentrazione delle proteine cellulari  $PrP^C$  solubili al tempo  $t$ ,

- $b(t) \geq 0$  : la concentrazione dei complessi  $A\beta \times -PrPC$  (oligomeri legati) al tempo  $t$ .

È noto che le placche di  $\beta$ -amiloide sono formate da raggruppamenti di  $A\beta$ -oligomeri. L'indice di aggregazione dipende dalla concentrazione degli oligomeri solubili e dalla struttura della amiloide che è connessa alla sua dimensione. Questo si presenta in un'azione totale tra le placche e gli oligomeri con un indice non negativo dato da  $\rho(x)$ , dove  $x$  è la dimensione delle placche.

Supponiamo che la massa di un oligomero sia data da un parametro  $\epsilon > 0$  sufficientemente piccolo, così il numero degli oligomeri in ogni placca di massa  $x > 0$  sarà  $\frac{x}{\epsilon}$ , il che giustifica l'assunzione iniziale che la dimensione delle placche fosse un continuum.

Inoltre le proteine della amiloide hanno una dimensione critica  $x_0 = \epsilon n$  che è positiva per  $n \in \mathbb{N}^*$ , dove  $n$  è il numero degli oligomeri presenti nelle placche con dimensione critica. Le amiloidi sono inclini ad essere danneggiate ad un livello  $\mu$  non negativo che probabilmente dipende dalla dimensione  $x$  delle placche.

Nella tabella di seguito riportiamo tutti i parametri che finora abbiamo considerato:

Tabella 2.1: Descrizione dei parametri utilizzati nel modello

Parametri	Definizione
$t$	Tempo
$x$	Dimensione delle placche di $\beta$ -amiloide
$x_0$	Dimensione critica delle placche di $\beta$ -amiloide
$n$	Numero degli oligomeri nelle placche di dimensione $x_0$
$\epsilon$	Massa di un oligomero
$\lambda_u$	Fonte degli $A\beta$ -oligomeri
$\gamma_u$	Indice di degradazione degli $A\beta$ -oligomeri
$\lambda_p$	Fonte delle $PrPC$
$\gamma_p$	Indice di degradazione delle $PrPC$
$\tau$	Indice di legame tra $A\beta$ -oligomeri e le $PrPC$
$\sigma$	Indice di non legame della $A\beta \times -PrPC$
$\delta$	Indice di degradazione della $A\beta \times -PrPC$
$\rho(x)$	Indice di conversione degli oligomeri in placche
$\mu(u)$	Indice di degradazione delle placche

Scrivendo le equazioni di evoluzione per queste quantità, si è ottenuto

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u(t) \frac{\partial}{\partial t} [\rho(x) f(x, t)] = -\mu(x) f(x, t) \quad \text{in} \quad (x_0, +\infty) \times (0, +\infty) \quad (2.1)$$

$$\dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - n N(u) - \frac{1}{\epsilon} u \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, t) dx \quad \text{in} \quad (0, +\infty) \quad (2.2)$$



$$\dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \quad \text{su } (0, +\infty) \quad (2.3)$$

$$\dot{b} = \tau u p - (\sigma + \delta) b \quad (0, +\infty) \quad (2.4)$$

Il termine  $N$  rappresenta l'indice di formazione di una nuova placca di  $\beta$ -amiloide di dimensione  $x_0$  dagli  $A\beta$ -oligomeri. Per bilanciare questi termini, vengono aggiunte le condizioni di frontiera:

$$u(t)\rho(x_0)f(x_0, t) = N(u(t)) \quad t \geq 0 \quad (2.5)$$

L'integrale nel membro di destra dell'equazione (2.2) rappresenta la polimerizzazione totale del parametro  $\frac{1}{\epsilon}$ , mentre  $\frac{dx}{\epsilon}$  conta il numero degli oligomeri in unità di lunghezza  $dx$ . Infine il problema viene completato da un dato iniziale non negativo, una funzione  $f^{in} \geq 0$  e da  $u^{in}$ ,  $p^{in}$ ,  $b^{in} \geq 0$  tali che, al tempo  $t = 0$

$$f(\cdot, t = 0) = f^{in} \quad \text{in } (x_0, +\infty) \quad (2.6)$$

e

$$u(t = 0) = u^{in}, \quad p(t = 0) = p^{in} \quad e \quad b(t = 0) = b^{in} \quad (2.7)$$

Le equazioni sopra (2.1 – 2.5) includono due leggi di bilancio formale: la prima per i prioni

$$\frac{\partial}{\partial t}(b + t) = \lambda_p - \gamma_p p - \delta b$$

la seconda per gli  $A\beta$ -oligomeri

$$\frac{\partial}{\partial t} \left( b + u + \frac{1}{\epsilon} \int_{x_0}^{+\infty} x f dx \right) = \lambda_u - \gamma_u u - \delta b - \frac{1}{\epsilon} \int_{x_0}^{+\infty} x \mu f dx.$$

La concentrazione totale di entrambi evolve in modo proporzionale al tempo, a seconda degli indici di produzione e degradazione.

Prima di procedere nello studio del modello, evidenziamone qualche punto fondamentale:

- I modelli di formazione delle fibrille includono molte caratteristiche complesse, infatti in vivo ma anche in vitro, le loro dinamiche includono fenomeni di depolimerizzazione, frammentazione e possibile coagulazione. Un modello completamente sviluppato dovrebbe tenere in considerazione tutti questi processi, ma in questo lavoro puntiamo l'attenzione sulle dinamiche degli oligomeri e sulla loro interazione con le fibrille e le proteine  $PrPC$ . Di conseguenza, trascureremo la dinamica interna dei polimeri per dare la priorità ad un tasso di evidente estensione delle fibrille.

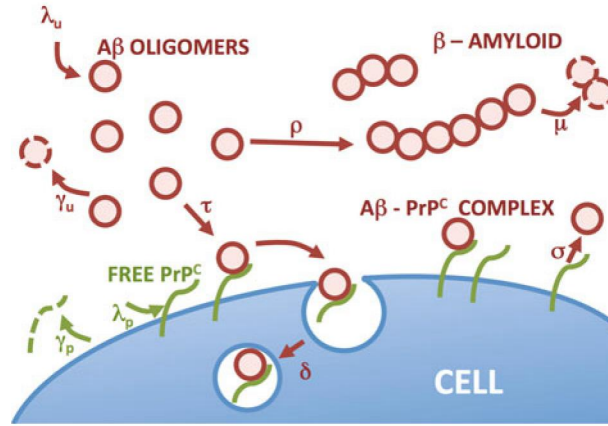


Figura 2.1: Diagramma schematico di un processo di evoluzione delle placche di  $\beta$ -amiloide

- Esistono diverse misure di  $A\beta$ -oligomeri, che infatti possono essere formati da due a dieci o più peptidi; tuttavia questi sono instabili finché non raggiungono una struttura stabile. In questo caso noi consideriamo gli oligomeri con dimensioni stabili, perchè sono proprio questi che interagiscono con le proteine  $PrP^C$ , formando protofibrille, cioè le placche.

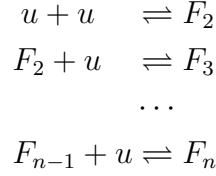
## 2.2 Il sistema di equazioni differenziali ordinarie associato

In questa sezione andremo a studiare le costanti di polimerizzazione e gli indici di degradazione, come indici indipendenti dalle dimensioni delle placche, utilizzati nei processi.

Questa tesi considererà l'indice di polimerizzazione  $\rho$  esclusivamente come una costante, ma nell'articolo, proseguendo lo studio del modello diventerà un valore più realistico come potenza di  $x$ ; assumiamo, quindi,  $\rho(x) := \rho$  e  $\mu(x) := \mu$  costanti positive. Inoltre non è restrittivo assumere  $\epsilon = 1$ .

Consideriamo, ora, un'ipotesi di pre-equilibrio per la formazione delle placche di  $\beta$ -amiloide, ponendo  $N(u) = \alpha u^n$  con  $\alpha > 0$  ad indicare l'indice di formazione. Assumendo

$n - 1$  reazioni di legame da una fibrilla di dimensione  $n$  a oligomeri, otteniamo:



dove  $F_j$  sono pre-fibrille o aggregati di  $i$ -oligomeri per  $i = 2, \dots, n$  e l'indice del coefficiente di ciascuna equazione è dato da  $K_j$ .

Quindi, considerando queste equazioni all'equilibrio, otteniamo:

$$\begin{aligned} F_2 &= K_2 u^2 \\ F_3 &= K_3 F_2 u = K_3 K_2 u^3 \\ &\vdots \\ F_n &= \alpha u^n = K_n \times \dots \times K_2 u^n \end{aligned}$$

$\alpha$  è l'indice di formazione delle placche critiche, composte da  $n \geq 1$  oligomeri.

Una volta raggiunta la lunghezza  $n$ , assumiamo che le fibrille abbiano raggiunto una struttura stabile.

Con queste assunzioni è stato possibile ricondurre il sistema (2.1 – 2.4), rispettando l'equazione (2.5), ad un sistema di quattro equazioni differenziali, infatti integrando la (2.1) tra  $x_0$  e  $+\infty$  si ottiene formalmente un'equazione sulle quantità delle amiloidi al tempo  $t \geq 0$

$$A(t) = \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx$$

che è data da

$$\frac{d}{dt} A(t) - u(t) \rho f(x_0, t) = -\mu A(t).$$

Si chiude il sistema usando l'espressione di frontiera (2.5), ricordando che  $\rho$  è costante

ed il fatto che  $N(u) = \alpha u^n$ . Ora il problema si legge, per  $t \geq 0$

$$\dot{A} = \alpha u^n - \mu A \quad (2.8)$$

$$\dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - \alpha n u^n - \rho u A \quad (2.9)$$

$$\dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \quad (2.10)$$

$$\dot{b} = \tau u p - (\sigma + \delta) b \quad (2.11)$$

La massa delle placche di  $\beta$ -amiloide è data da  $M(t) = \int_{x_0}^{+\infty} x f(x, t) dx$ , che soddisfa un'equazione (integrazione formale della 2.1), che può essere risolta indipendentemente da:

$$\frac{d}{dt} M(t) - x_0 u(t) \rho f(x_0, t) - \int_{x_0}^{+\infty} \rho u(t) f(x, t) dt = -\mu M(t).$$

Infatti, usando ancora una volta la condizione di frontiera 2.(5), l'espressione dell'indice di formazione  $N$ , ponendo  $x_0 = 0$  ed  $\epsilon = 1$ , diventa

$$\dot{M} = n \alpha u^n + \rho u A - \mu M. \quad (2.12)$$

Si noti che le condizioni iniziali per  $A$  ed  $M$  sono date da

$$A^{in} = \int_{x_0}^{+\infty} f^{in}(x) dx \quad M^{in} = \int_{x_0}^{+\infty} x f^{in}(x) dx$$

mentre quelle per  $u$ ,  $p$  e  $b$  rimangono invariate.

# Capitolo 3

## Studio del modello

In questo capitolo si andrà a provare la non negatività, esistenza ed unicità della soluzione globale del sistema (2.8 – 2.11), con le tecniche classiche della teoria delle equazioni differenziali ordinarie.

### 3.1 Ben posizione del problema

**Proposizione 1** (Ben posizione). Supponiamo  $\lambda_u, \lambda_p, \gamma_u, \gamma_p, \tau, \sigma, \delta$  e  $\rho$  positive ed  $n \geq 1$  intero. Per ogni  $(A^{in}, u^{in}, p^{in}, b^{in}) \in \mathbb{R}_+^4$  esiste un'unica e non negativa soluzione di frontiera  $(A, u, p, b)$  del sistema (2.8 – 2.11) definita per ogni  $t > 0$ ; ad esempio le soluzioni  $A, u, p$  e  $b$  appartengono a  $\mathcal{C}_b^1(\mathbb{R}_+)$  e rimangono in questo sottoinsieme stabile

$$\mathcal{S} = \left\{ (A, u, p, b) \in \mathbb{R}_+^4 : nA + u + p + 2b \leq nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in} + \frac{\lambda}{m} \right\} \quad (3.1)$$

con  $\lambda = \lambda_u + \lambda_p$  ed  $m = \min \{\mu, \gamma_u, \gamma_p, \delta\}$ . Inoltre ponendo  $M(t = 0) = M^{in} \geq 0$ , in questo sottoinsieme esiste un'unica soluzione non negativa  $M$  della (2.12) definita per ogni  $t > 0$ .

DIM:

Sia  $F : \mathbb{R}^4 \mapsto \mathbb{R}^4$  data da

$$F(A, u, p, b) = \begin{pmatrix} F_1 := \alpha u^n - \mu A \\ F_2 := \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - \alpha n u^n - \rho u A \\ F_3 := \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \\ F_4 := \tau u p - (\sigma + \delta) b \end{pmatrix}$$

$F$  è  $\mathcal{C}^1$ , localmente Lipschiziana e continua su  $\mathbb{R}^4$ . In più se  $(A, u, p, b) \in \mathbb{R}_+^4$ ,  $F_1 \geq 0$

quando  $A = 0$ ,  $F_2 \geq 0$  quando  $u = 0$ ,  $F_3 \geq 0$  quando  $p = 0$  ed  $F_4 \geq 0$  quando  $b = 0$ . Così il sistema è non negativo e le soluzioni rimangono in  $\mathbb{R}_+^4$ . Infine osserviamo che

$$\frac{d}{dt}(nA + u + p + 2b) \leq \lambda - m(nA + u + p + 2b),$$

con  $\lambda = \lambda_u + \lambda_p$  ed  $m = \min\{\mu, \gamma_u, \gamma_p, \delta\} > 0$  ed il lemma di Gronwall (in appendice) ci assicura che

$$nA(t) + u(t) + p(t) + 2b(t) \leq nA^{in} + u^{in} + p^{in} + 2b^{in} + \frac{\lambda}{m}.$$

Questo prova la globale esistenza di un'unica soluzione di frontiera  $(A, u, p, b)$  non negativa.

□

## 3.2 Stabilità del problema

In questa sezione andiamo a verificare l'esistenza di una soluzione stabile  $(A_\infty, u_\infty, p_\infty, b_\infty)$  ed comportamento asintotico della soluzione del sistema (2.8–2.11). È semplice calcolare lo stato fermo risolvendo il problema

$$\mu A_\infty - \alpha u_\infty^n = 0 \tag{3.2}$$

$$\alpha_u - \lambda_u u_\infty - \tau u_\infty p_\infty + \sigma b_\infty - \alpha n u_\infty^n - \rho u_\infty A_\infty = 0 \tag{3.3}$$

$$\lambda_p - \gamma_p p_\infty - \tau u_\infty p_\infty + \sigma b_\infty = 0 \tag{3.4}$$

$$\tau u_\infty p_\infty - (\delta + \sigma) b_\infty = 0 \tag{3.5}$$

Dalla struttura della seconda equazione non possiamo dare una formula esplicita per risolvere il problema. Per ottenere  $u_\infty$  dobbiamo risolvere una complicata equazione algebrica polinomiale di grado  $n$ . In ogni caso possiamo dimostrare che la soluzione esiste e, dopodiché,  $u_\infty$  è dato implicitamente.

Il successivo teorema sancisce la locale stabilità dello stato fermo:

**Proposizione 2** (Stabilità lineare). Con le stesse ipotesi della Proposizione 1, esiste un unico stato stabile positivo  $A_\infty, u_\infty, p_\infty$  e  $b_\infty$  che risolve (8–11) con:

$$A_\infty = \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^+ u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{\lambda_p(\tau - \tau^*)}{\sigma(\tau^* u_\infty + \gamma_p)} u_\infty,$$

dove  $\tau^* = \tau \frac{1-\sigma}{\delta+\sigma}$  e  $u_\infty$  è l'unica radice positiva di  $Q$  definita da

$$Q(x) = \gamma_p \lambda_u + ax - P(x), \quad \text{per ogni } x \geq 0$$

con  $a = \tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p$  e

$$P(x) = \tau^* \gamma_u x^2 + \alpha \gamma_p n x^n + \left( \alpha \tau^* n + \rho \gamma_p \frac{\alpha}{\mu} \right) x^{n+1} + \rho \tau^* \frac{\alpha}{\mu} x^{n+2}$$

Questo equilibrio è localmente linearmente asintoticamente stabile.

DIM:

Innanzitutto l'equazione (2.14) calcola  $A_\infty$ , rispettando le condizioni su  $u_\infty$ . Dopodiché, combinando la (2.16) e la (2.17) otteniamo  $p_\infty$  e  $b_\infty$  come funzioni di  $u_\infty$ . Ora, andando a sostituire  $p_\infty$  e  $b_\infty$  nella (2.15) otteniamo  $u_\infty$  come radice di  $Q$ . È chiaro che  $Q$  abbia un'unica radice positiva, infatti è l'intersezione tra una retta e una funzione polinomiale sul semipiano positivo. Infine si linearizza il sistema in  $A_\infty$ ,  $u_\infty$ ,  $p_\infty$  e  $b_\infty$ . Posto  $X = (A, u, p, b)^T$ , il sistema linearizzato diventa

$$\frac{d}{dt}X = DX$$

dove

$$D = \begin{pmatrix} -\mu & \alpha u_\infty^{n-1} & 0 & 0 \\ -\rho u_\infty & \gamma_u - \tau p_\infty - \alpha n^2 u_\infty^{n-1} - \rho A_\infty & -\tau u_\infty & \sigma \\ 0 & -\tau p_\infty & -(\gamma_p + \tau u_\infty) & \sigma \\ 0 & \tau p_\infty & \tau p_\infty & -(\sigma + \delta) \end{pmatrix}$$

Il polinomio caratteristico è della forma

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4.$$

con  $a_i > 0$  per  $i = 1, \dots, 4$ . Per maggiore chiarezza questi coefficienti sono stati scritti esplicitamente solo nell'appendice.

In più è soddisfatta la condizione

$$a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4.$$

Dopodiché, grazie al criterio di Routh-Hurwitz (nell'appendice), si ha che tutte le radici del polinomio  $P$  sono negative o con parte reale negativa, quindi l'equilibrio è localmente asintoticamente stabile.

□

Di seguito vedremo il risultato di stabilità globale quando la non nuclearizzazione è considerata per esempio  $\alpha = 0$ .

**Proposizione 3** (Stabilità globale). Assumiamo  $\alpha = 0$ . Con la condizione

$$\left(1 + 2\frac{\delta + \gamma_u}{\sigma}\right) > \frac{\delta}{2\gamma_p} > \frac{\gamma_p}{\sigma},$$

l'unico equilibrio è dato da

$$A_\infty = 0, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{\lambda_p(\tau - \tau^*)}{\sigma(\tau^* u_\infty + \gamma_p)} u_\infty,$$

dove  $u_\infty$  è l'unica radice positiva di  $Q(x) = \gamma_p \lambda_u + ax - \tau^* \lambda_u x^2$  con  $a = \tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p$ . Questo equilibrio è, inoltre, globalmente asintoticamente stabile nel sottoinsieme  $S$  definito nella (3.1).

DIM:

La dimostrazione utilizza una complessa funzione di Lyapunov  $\Phi$ , che per maggiore chiarezza riportiamo nell'appendice. Questa è positiva quando la condizione sopra è soddisfatta e la sua derivata lungo la soluzione del sistema (2.8 – 2.11) è definita negativamente. Così per il principio di invarianza di LaSalle (nell'appendice), otteniamo che con queste ipotesi, l'equilibrio del sistema (2.8 – 2.11) è globalmente asintoticamente stabile.

□



## Capitolo 4

# Conseguenze ed implicazioni biologiche del modello

La connessione tra prioni ed Alzheimer non è ancora stata compresa a fondo, ma recenti ricerche suggeriscono che gli oligomeri di  $\beta$ -amiloide solubili sono i possibili responsabili della neuropatologia. L'elemento chiave dell'ipotesi è la formazione di un complesso tossico per i neuroni, cioè la  $A\beta$ - $\times$ - $PrP^C$ , che è creata dall'associazione tra gli  $A\beta$  oligomeri e le proteine  $PrP^C$ , e non solo l'incremento delle placche di  $\beta$ -amiloide tramite il raggruppamento di  $A\beta$  oligomeri.

Si pensa che il modello sviluppato e studiato, raccontato in questa tesi, sia un ulteriore passo verso la comprensione dei processi che regolamentano la progressione del morbo di Alzheimer. È stato introdotto un modello matematico dell'evoluzione della malattia, basato sull'ipotesi che gli  $A\beta$  oligomeri esistano in entrambe le forme, sia legati che non alla proteina  $PrP^C$ , e l'indice di aggregazione nella formazione delle placche di  $\beta$ -amiloide dipende dalla concentrazione di  $A\beta$  oligomeri legati e non legati, dalla concentrazione delle proteine di  $PrP^C$  solubile, e dalla dimensione delle placche di  $\beta$  amiloide. In maniera più specifica, si è analizzata in dettaglio l'esistenza ed unicità della soluzione di equilibrio che codificava il modello in questione, così come le proprietà qualitative del comportamento della soluzione. Nel caso specifico è stata quantificata la stabilità della soluzione in uno stato di equilibrio.

Da questo lavoro, si possono dedurre alcuni suggerimenti per ricerche future:

- Il modello suggerisce che sia presente una certa stabilità allo stato di equilibrio per le quantità considerate. Questo fenomeno può essere davvero ostico da accertare in malattie degenerative come l'Alzheimer. In ogni caso, tutte le misurazioni dei dati sperimentali raccolti per provarne la stabilità della progressione del morbo, possono essere valutate utili nell'identificazione dei parametri del modello.
- Da un punto di vista puramente sperimentale, la ricerca della distribuzione delle fibre a seconda delle loro dimensioni è una considerazione importante. Infatti sono

stati trascurati in questo lavoro alcuni fenomeni molto importanti come il processo di frammentazione-coagulazione e la depolimerizzazione, e quindi rimangono da chiarire alcune assunzioni. In più, nel caso in cui l'indice di polimerizzazione sia dipendente dalla dimensione, dovremmo anche indagare sul carattere dell'indice di polimerizzazione dai dati sperimentali.

- Infine, evidenziamo un ultimo punto. Una delle maggiori conseguenze dell'Alzheimer è quella di degradare progressivamente la memoria. Sia la  $A\beta$ - $\times$ - $PrP^C$  che la  $\beta$ -amiloide ricoprono un ruolo fondamentale nel processo di evoluzione della malattia, ma la scomparsa delle placche di  $\beta$ -amiloide tramite un vaccino non influenza la degenerazione dei neuroni. Una semplice risposta può essere l'incremento dell'indice di degradazione della  $A\beta$ - $\times$ - $PrP^C$  attraverso alcuni processi che sono presenti nel cervello, ma non disponibili. Ma, come suggerito dal modello, l'indice di polimerizzazione potrebbe essere un punto chiave nel controllo della progressione del morbo. Infatti, incrementando questo indice esauriremmo la disponibilità degli oligomeri, e così ridurremmo la formazione dei complessi. Rimane comunque ancora da trovare una importante conclusione: qual'è il miglior bilancio tra gli  $A\beta$ - $\times$ - $PrP^C$  e le placche di  $\beta$ -amiloide in modo che i pazienti affetti da Alzheimer possano vivere il più a lungo possibile senza gli effetti tossici del complesso. Magari la soluzione non è quella di eliminare completamente la  $\beta$ -amiloide, ma piuttosto di controllarne la progressione e l'incremento. La domanda è ancora aperta e una più profonda analisi del modello ,insieme a dati biologici, fornirebbe una maggiore comprensione dei fatti.

# Capitolo 5

## Appendice

### 5.1 Lemma di Gronwall

Il lemma di Gronwall serve per dedurre una stima della funzione legata solo ai dati iniziali.

Enunciamo di seguito prima il lemma per dati iniziali costanti, poi lo stesso nel caso generale, in cui i dati iniziali sono funzioni di  $t$ .

**Teorema 1.** Lemma di Gronwall: (da Ambrosetti, teorema 1.3.2) Sia  $g : I \rightarrow \mathbb{R}$  una funzione continua tale che  $g(x) \geq 0$  per ogni  $x \in I$ . Se esistono  $c_0, c > 0$  tali che

$$g(x) = c_0 + c \int_{x_0}^x g(t) dt$$

allora  $g(x) \leq c_0 e^{c(x-x_0)}$

DIM:

Poniamo  $v(x) = c_0 + c \int_{x_0}^x g(t) dt$  e si ha  $v'(x) = cg(x)$  allora  $cg(x) \leq cv(x)$

$$\Rightarrow v'(x) - cv(x) \leq 0$$

$$\Rightarrow e^{-c(x-x_0)} v'(x) - ce^{-c(x-x_0)} v(x) \leq 0$$

$$\Rightarrow \frac{d}{dx} (e^{-c(x-x_0)} v(x)) \leq 0 \quad \text{la derivata} \leq 0 \quad \text{implica che la funzione sia decrescente}$$

$$\Rightarrow v(x_0) = c_0 \geq e^{-c(x-x_0)} v(x)$$

$$\Rightarrow v(x) \leq c_0 e^{c(x-x_0)} \forall x \leq x_0 \in I, \text{mag}(x) \leq v(x)$$

$$\Rightarrow g(x) \leq v(x) \leq c_0 e^{c(x-x_0)}$$

La funzione iniziale è, quindi, stata stimata in funzione solo dei dati iniziali.

□

**Teorema 2.** Lemma di Gronwall generalizzato: (da Ambrosetti, teorema 1.4) Sia  $\omega : I \rightarrow \mathbb{R}$  una funzione continua tale che  $\omega(t) \geq 0$  per ogni  $t \in I$ . Se esistono  $c(t), c_0(t) > 0$  allora  $\omega(t) \leq c_0(t) + \int_{t_0}^t c(s)\omega(s)ds$

DIM:

Poniamo  $\omega(t) \leq c_0(t) + \Psi(t)$ , dove  $\Psi(t) = \int_{t_0}^t c(s)\omega(s)ds$ .

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left( e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \Psi(t) \right) &= -c(t)e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \Psi(t) + e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \Psi'(t) \\ &\leq -c(t)e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \Psi(t) + e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} c(t) (c_0(t) + \Psi(t)) \\ &\quad - c(t)\Psi(t)e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} + c(t)\Psi(t)e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} + c_0(t)c(t)e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \quad \text{quindi} \\ \frac{d}{dt} \left( e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \Psi(t) \right) &\leq c_0(t)c(t)e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \end{aligned}$$

Integrando entrambi i membri si ottiene:

$$\int_{t_0}^t \frac{d}{dt} e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \Psi(t) = e^{-\int_{t_0}^t c(s)ds} \Psi(t) \leq \int_{t_0}^t c_0(s)c(s)e^{-\int_{t_0}^s c(\sigma)d\sigma} ds.$$

Quindi

$$\Psi(t) \leq \int_{t_0}^t c_0(s)c(s)e^{\int_{t_0}^t c(\sigma)d\sigma} e^{\int_s^t c(\sigma)d\sigma} ds$$

Infine otteniamo la stima della funzione con dati iniziali non costanti:

$$\omega(t) \leq c_0(t) + \int_{t_0}^t c_0(s)c(s)e^{\int_s^t c(\sigma)d\sigma} ds$$

□

## 5.2 Coefficienti del polinomio caratteristico del sistema di ODE linearizzato

Andiamo qui ad esplicitare i coefficienti  $a_i, i = 1, \dots, 4$  del polinomio caratteristico del sistema linearizzato nella *Proposizione 2*

$$\begin{aligned}
 a_1 &= \left( \mu + \gamma_u + \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n + \gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta \right) \\
 a_2 &= \left( \mu + \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) (\gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta) + \gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta \\
 &\quad + \mu \left( \gamma_u + \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n + \tau (\gamma_p + \delta) \\
 &\quad \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} \\
 a_3 &= \left( \mu + \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) (\gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta) + (\gamma_p \delta + (\gamma_p + \delta) \mu) \\
 &\quad \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \left\{ \mu \left( \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n \right\} \\
 &\quad (\gamma_p + \tau u_\infty + \sigma + \delta) \\
 a_4 &= \mu \gamma_p \delta \tau \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} + \left\{ \mu \left( \gamma_u + \alpha n^2 u_\infty^{n-1} + \rho \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n \right) + \rho \alpha n u_\infty^n \right\} \\
 &\quad (\gamma_p \sigma + (\gamma_p + \tau u_\infty) \delta)
 \end{aligned}$$

## 5.3 Concetto di stabilità per funzioni di Lyapunov

Il concetto di stabilità sembra essere chiaro e facilmente utilizzabile nella vita di tutti i giorni, ma in realtà in certi casi può diventare molto raffinato e complicato. In origine il maggior impiego ne venne fatto in meccanica per descrivere alcuni tipi di equilibrio delle particelle della materia o nei sistemi. Consideriamo, ad esempio, una particella atomica; l'equilibrio, a rigor di logica, è definito *stabile* se, dopo ogni sufficientemente piccola perturbazione della sua velocità e posizione, la particella rimane vicino alla posizione iniziale  $q_0$ , dove vicino significa che per ogni  $\epsilon > 0$  e sia  $q_f$  la posizione finale:  $|q_f - q_0| < \epsilon$ .

Nel nostro caso non ci interessa uno studio di stabilità meccanica, infatti andremo ora a concentrarci sul concetto di stabilità di una funzione di Lyapunov. Le sostanziali differenze con il caso enunciato sopra sono che innanzitutto facciamo riferimento ad un

sistema generale di equazioni differenziali ed, in secondo luogo, che la stabilità viene studiata per una soluzione e non solo per un punto critico.

Prima di passare ad enunciare formalmente questi concetti, diamo una definizione di funzione di Lyapunov:

**Definizione 1.** (da The stability of dynamical systems, 6.3) Si  $f$  un sistema di equazioni differenziali di cui stiamo studiando la stabilità, funzione di Lyapunov una funzione di classe  $C^1$

$$V : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$$

tale che:

- $\frac{\partial V}{\partial x} f(x) \leq 0$  per ogni  $x \in D$
- Per ogni  $x_0 \in D$  esistono un intorno  $U$  di  $x_0$  e  $\mu \in \mathbb{R}$  tali che  $V(x) \geq \mu$  per ogni  $x \in U$

**Definizione 2.** (da The stability of dynamical systems, 4.1) Sia  $\dot{x} = f(x)$  un sistema di equazioni differenziali; e sia  $H \subset \mathbb{R}^n$  un aperto. Diremo che  $H$  è *positivamente invariante* se  $x \in H \cap G^*$  implica  $\pi(t, x) \in H$  per ogni  $t \in [0, \omega(x))$ .

$H$  si dice, invece, *negativamente invariante* se  $x \in H \cap G^*$  implica  $\pi(t, x) \in H$  per ogni  $t \in [\alpha(x), 0)$ .

Diremo, infine, che  $H$  è *debolmente invariante* se è positivamente e negativamente invariante. Se, oltre a questo,  $I(x) = (-\infty, +\infty)$  per ogni  $x \in H \cap G^*$ ,  $H$  si dice *invariante*.

**Teorema 3** (Principio di invarianza). (da The stability of dynamical systems, 6.4) Definiamo per  $V$  funzione di Lyapunov come sopra,

$$E = \left\{ x \in \bar{G} \cap G^* : \dot{V}(x) = 0 \right\}$$

e denotiamo con  $M$  il più grande intervallo di invarianza di  $E$  e con

$$V^{-1}(c) = \{x \in \mathbb{R}^m : V(x) = c\}$$

Sia poi  $M^+$  il più grande intervallo di invarianza positivo in  $E$  ed  $M^*$  il più grande intervallo di invarianza debole in  $E$ . Se  $M^*$  è un compatto, allora  $M = M^*$ . Notiamo, inoltre, che  $M \subset M^* \subset M^+$ . Se l'intervallo  $M^+$  è facilmente identificabile, di solito si pone  $M = M^+$ . Sia  $x(t) = \pi(t, x_0)$  una soluzione del sistema che rimane in  $G$  per ogni  $t \in [0, \omega(x_0))$ . Allora, per qualche  $c$ ,  $\Omega(x_0) \cap G^* \subset M^* \cap V^{-1}(c)$ . Se  $x(t)$  è precompatta, allora  $x(t) \rightarrow M \cap V^{-1}(c)$ .

DIM:

Assumiamo  $y \in \Omega(x_0) \cap G^*$ . Allora  $\omega(x_0) = \infty$ , e sia  $t_n$  una successione tale che  $x(t_n) \rightarrow y$  e  $t_n \rightarrow \infty$  per  $n \rightarrow \infty$ . Quindi  $V(x(t_n)) \rightarrow V(y)$  con  $n \rightarrow \infty$ ; da qui  $V(x(t))$  è non crescente con rispetto a  $t$ ,  $V(x(t)) \geq V(y)$  per ogni  $t \geq 0$  e  $V(x(t)) \rightarrow c$  per  $t \rightarrow \infty$ .

Quindi per questo  $c$ ,  $V(y) = c$  per ogni  $y \in \Omega(x_0)$ . Ora  $\Omega(x_0)$  è debolmente invariante, di conseguenza  $\Omega(x_0) \subset E$  e quindi in  $M^*$ . Questo dimostra la prima conclusione. Se  $x(t)$  è precompatto, allora  $\Omega(x_0)$  è invariante e  $\Omega(x_0) \subset M \cap V^{-1}(c)$ . Infine  $x(t) \rightarrow \Omega(x_0)$  per  $t \rightarrow \infty$  e  $x(t) \rightarrow M \cap V^{-1}(c)$  sempre per  $t \rightarrow \infty$ .

□

Quando  $x(t) = \pi(t, x_0)$  è precompatto, sappiamo anche che  $\Omega(x_0)$  è connesso. Un'immediata conseguenza di questo teorema è che le funzioni di Lyapunov possono essere usate per stabilizzare l'esistenza dei punti di equilibrio, cioè gli zeri di  $f(x)$ . Andiamo ora a definire i concetti di stabilità per sistemi di equazioni differenziali ordinarie:

**Definizione 3.** (da Stability theory, 7.5) Sia  $\dot{y} = g(t, y)$  un sistema di equazioni differenziali ordinarie, dove  $g : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  continua e sia  $y^*$  una sua soluzione definita su  $[t_0, +\infty)$ . Si dice che  $y^*$  è *stabile secondo Lyapunov* se per ogni  $\epsilon > 0$  esiste un  $\delta(\epsilon, t_0)$  tale che, se  $|y_0 - y^*(t_0)| < \delta(\epsilon, t_0)$ , allora si ha  $|y(t_0) - y^*(t)| < \epsilon$  per ogni  $t \geq t_0$ . In particolare, se la proprietà non dipende da  $t_0$ , la stabilità si dice *uniforme*.

**Definizione 4.** (da Stability theory, 6.1) Sia  $\dot{x} = f(x, t)$  un sistema di equazioni differenziali definito come sopra. Si dice che  $x \equiv 0$  soluzione del sistema è *asintoticamente stabile* se è stabile e se esiste  $\delta_0 > 0$  tale che se  $|x_0| < \delta_0$  allora  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$ .

**Definizione 5.** (da Stability theory, 2.11) Con le stesse ipotesi della definizione precedente, si dice che  $x \equiv 0$  è *uniformemente asintoticamente stabile* se è stabile e se esistono  $\delta_0 > 0$  e due funzioni  $\delta(\cdot)$  e  $T(\cdot)$  tali che se  $|x_0| < \delta(\epsilon)$ , allora  $|x(t)| < \epsilon$  per ogni  $t \geq t_0$  e se  $|x_0| < \delta_0$ , allora  $|x(t)| < \epsilon$  per ogni  $t \geq t_0 + T(\epsilon)$ .

Di più, diremo che la soluzione è *globalmente asintoticamente uniformemente stabile* se la proprietà non dipende da  $\delta_0$ .

Enunciamo di seguito i teoremi che ci permettono di comprendere meglio alcuni passaggi delle dimostrazioni effettuate nello studio del modello.

**Teorema 4.** (da Stability theory, 2.14) Consideriamo un sistema di equazioni differenziali  $\dot{x} = f(x)$  con  $f : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ , tale che  $f(0) = 0$  ed assumiamo che esista una funzione  $V : D \rightarrow \mathbb{R}$  con le seguenti proprietà:

(1)  $\alpha(|x|) \leq V(x) \leq \beta(|x|)$ , dove  $\alpha$  e  $\beta$  sono funzioni definite su  $[0, \infty)$ , continue e strettamente crescenti con  $\alpha(0) = \beta(0) = 0$ ;

(2)  $\frac{\partial V}{\partial x}(x)f(x) \leq 0$ ;

allora la soluzione  $x \equiv 0$  è uniformemente stabile.

**Teorema 5.** (da Stability theory, 4.2) Sia  $\dot{x} = f(x)$  un sistema di equazioni differenziali con le caratteristiche enunciate nel Teorema 4 e sia  $V$  una funzione con le proprietà (1)

e (2). Se esiste una funzione  $\gamma$  continua, crescente, definita su  $[0, \infty)$  con  $\gamma(0) = 0$  e tale che

$$\frac{\partial V}{\partial x}(x)f(x) \leq -\gamma(|x|)$$

allora la soluzione  $x \equiv 0$  è *uniformemente asintoticamente stabile*.

DIM:

Sia  $h > 0$  sufficientemente piccolo, tale che l'insieme  $\{x \in \mathbb{R} : |x| \leq h\}$  sia interamente contenuto in  $D$ . Siano:

$$\begin{aligned} \delta(\epsilon) &= \min \{ \beta^{-1}(\alpha(\epsilon)), \beta^{-1}(\alpha(h)) \} \\ \delta_0 &= \beta^{-1}(\alpha(h)) \\ T(\epsilon) &= \frac{\beta(\delta_0)}{\gamma(\delta(\epsilon))} = \frac{\beta(\beta^{-1}(\alpha(h)))}{\gamma(\delta(\epsilon))} = \frac{\alpha(h)}{\gamma(\delta(\epsilon))} \end{aligned}$$

Mostriamo che questi elementi soddisfano le proprietà richieste dalla *definizione 3*. Si ha che  $|x_0| < \delta_0$  e  $t \geq t_0 + T(\epsilon)$  implica  $|x(t; t_0, x_0)| < \epsilon$ .

Vogliamo mostrare che esiste un  $t^* \in [t_0, t_0 + T(\epsilon)]$  tale che  $|x(t^*; t_0, x_0)| < \delta(\epsilon)$ . Dalla definizione di  $\delta(\epsilon)$  segue:

$$\begin{aligned} |x(t^*; t_0, x_0)| &= |x(t; t^*, x(t^*; t_0, x_0))| < \epsilon, \quad t > t^* \\ |x(t; t_0, x_0)| &< \epsilon, \quad t \geq t_0 + T(\epsilon) \end{aligned}$$

La dimostrazione procede supponendo per assurdo che un tale  $t^*$  non esista. Chiamiamo:

$$V^*(t) = V(x(t; t_0, x_0))$$

Derivandola si ottiene:

$$\begin{aligned} \dot{V}^*(t) &= \frac{\partial V}{\partial x}(x(t; t_0, x_0)) \frac{d(x(t; t_0, x_0))}{dt} = \\ &= \frac{\partial V}{\partial x}(x(t; t_0, x_0)) f(x(t; t_0, x_0)) \end{aligned}$$

Per ipotesi  $\dot{V}^*(t) = \frac{\partial V}{\partial x}(x(t; t_0, x_0)) f(x(t; t_0, x_0)) \leq -\gamma(|x(t; t_0, x_0)|)$ .

Stiamo, inoltre, assumendo che  $t^*$  non esista, cioè possiamo scrivere equivalentemente che per ogni  $t \in [t_0, t_0 + T(\epsilon)]$  si ha  $|x(t; t_0, x_0)| \geq \gamma(\delta(\epsilon)) = \frac{\beta(\delta_0)}{T(\epsilon)}$ , poiché  $\gamma$  è crescente. Ma allora possiamo scrivere:

$$\begin{aligned} \dot{V}^*(t) &\leq -\frac{\beta(\delta_0)}{T(\epsilon)} \\ \frac{V^*(t_0 + T(\epsilon)) - V^*(t_0)}{T(\epsilon)} &\leq -\frac{\beta(\delta_0)}{T(\epsilon)} \\ V^*(t_0 + T(\epsilon)) - V^*(t_0) &\leq -\beta(\delta_0) \\ V^*(t_0 + T(\epsilon)) &\leq V^*(t_0) - \beta(\delta_0) \end{aligned}$$



Inoltre, poiché stavamo assumendo  $|x_0| < \delta_0$  e  $\beta$  crescente:

$$V^*(t_0 + T(\epsilon)) \leq V^*(t_0) - \beta(\delta_0) = V(x_0) - \beta(\delta_0) \leq \beta(|x_0|) - \beta(\delta_0) \leq 0$$

Questo va a contraddire il fatto che

$$V^*(t_0 + T(\epsilon)) = V(x(t_0 + T(\epsilon); t_0, x_0)) \geq \alpha(|x(t_0 + T(\epsilon); t_0, x_0)|) < 0$$

Quindi  $t^*$  esiste e  $x \equiv 0$  è asintoticamente uniformemente stabile.

□

Questa proprietà diventa globale se vale l'ipotesi  $\lim_{r \rightarrow \infty} \alpha(r) = \infty$ . Infatti, in questo modo vale anche:

$$\begin{aligned} \lim_{r \rightarrow \infty} \beta(r) &= \infty, \quad \beta : [0, +\infty) \rightarrow [0, +\infty) \\ \lim_{h \rightarrow \infty} \beta^{-1}(\alpha(h)) &= \infty \end{aligned}$$

Ma allora  $h$  può essere scelto grande a piacere e allo stesso modo anche  $\delta_0$ .

## 5.4 Funzione di Lyapunov

In questa sezione andiamo a descrivere la funzione di Lyapunov  $\Phi$ , che è l'ingrediente chiave per dimostrare la stabilità globale del sistema (2.8 – 2.11) nella *Proposizione 3*. Il metodo che è stato utilizzato per trovarla consiste nello studio di un'espressione della derivata  $\Phi'$  e, proseguendo a ritroso, si ricercano i parametri della  $\Phi$  in modo che la  $\Phi'$  sia negativamente definita.

La funzione di Lyapunov per il sistema (2.8 – 2.11) è data da:

$$\begin{aligned} \Phi &= \frac{1}{2} \left( \frac{2\gamma_p}{\delta} \right) s_1 \theta_1^2 + \frac{1}{2} \left( 1 + 2 \frac{\delta + \gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1)}{\sigma} \right) \theta_2^2 + \frac{1}{2} \left( \frac{2\gamma_p}{\delta} \right) \theta_3^2 \\ &+ \frac{1}{2} \left( \frac{\sigma}{\gamma_p} \right) \theta_4^2 + \left( \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right) \theta_1 \theta_2 + \theta_1 \theta_3 \\ &+ \left( \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 \frac{\rho}{\tau} \right) \theta_1 \theta_4 + \theta_2 \theta_3 + 2\theta_2 \theta_4 + \left( \frac{2\gamma_p}{\delta} \right) \theta_3 \theta_4 \end{aligned}$$

con  $\theta_1 = A - A_\infty$ ,  $\theta_2 = u - u_\infty$ ,  $\theta_3 = p - p_\infty$ ,  $\theta_4 = b - b_\infty$  ed  $s_1 = \max(T_1, T_2)$ , dove:

$$\begin{aligned} T_1 &= \frac{\rho^2 \delta u_\infty^2 (1 + 2 \frac{1+\delta}{\sigma})}{8\mu\gamma_p} + \frac{(\gamma_p + \mu)^2 \left( \frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2}{4\gamma_p\mu} \\ &+ \frac{\left[ (\delta + \mu) \left( \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 \right) + (\sigma + \delta + \mu) \frac{\rho}{\tau} + 2\rho u_\infty \right]^2}{8\mu\sigma} \end{aligned}$$

e

$$T_2 = \Gamma \left( \frac{\delta}{2\gamma_p} \right)^2 T_2'$$

con

$$\begin{aligned} T_2' = & \left( \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right)^2 \left\{ \frac{2\sigma + \delta}{2\gamma_p} + \left( \frac{\delta}{2\gamma_p} \Gamma \right)^{-1} \left( \frac{1}{1 + 2\frac{\delta + \gamma_u}{\sigma}} \right) \right\} \\ & + \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \left\{ 2 + 4\frac{\rho}{\tau} \frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right\} + \frac{\delta}{2\gamma_p} \left\{ \frac{\rho}{\tau} \left( 2 + \frac{\rho}{\tau} \right) + \frac{\sigma + 2(\delta + \gamma_u)}{\gamma_p} \right\} \\ & + \left( 1 + 2\frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) \left\{ \frac{\rho}{\tau} \left( 1 + \frac{\rho}{\tau} \right) + \frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right\} \end{aligned}$$

e

$$\Gamma = \frac{1}{\left( 1 + 2\frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} - \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \left( \frac{\delta}{2\gamma_p} \frac{\sigma}{\gamma_p} - 1 \right)}$$

ricordiamo che  $T_1 > 0$ , quindi  $s_1 > 0$  e così deduciamo che la funzione di Lyapunov  $\Phi$  è positiva quando è verificata la condizione

$$\left( 1 + 2\frac{\delta + \gamma_u}{\sigma} \right) > \frac{\delta}{2\gamma_p} > \frac{\gamma_p}{\sigma}$$

In questo caso, la derivata lungo la soluzione del sistema (2.8 – 2.11) è data da:

$$\begin{aligned} \Phi' = & - \left( \mu s_1 + \rho u \frac{\delta}{2\gamma_p} \cdot \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} \right) \theta_1^2 - \rho u_\infty \frac{\delta}{2\gamma_p} \left( 1 + 2\frac{\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \delta}{\sigma} \right) \theta_1 \theta_2 \\ & - \frac{\delta}{2\gamma_p} \left( \frac{2[\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \tau p][\gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) + \delta]}{\sigma} + \gamma_u + \rho(A_\infty + \theta_1) \right) \theta_2^2 \\ & - \frac{\delta}{2\gamma_p} \left[ (\delta + \mu) \left( \frac{\rho p_\infty}{\gamma_u + \rho A_\infty + \mu} + 1 \right) + (\sigma + \delta + \mu) \frac{\rho}{\tau} + 2\rho u_\infty \right] \theta_1 \theta_4 \\ & - \left( \frac{\delta \tau u}{2\gamma_p} + \gamma_p \right) \theta_3^2 - \delta \left( \frac{\sigma}{\gamma_p} \frac{\delta}{2\gamma_p} \right) \theta_4^2 - \frac{\delta}{2\gamma_p} (\gamma_p + \mu) \theta_1 \theta_3 \end{aligned}$$

che è non positiva. In più  $\Phi' = 0$  se e solo se  $\theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = \theta_4 = 0$  e la conclusione è data dal principio di invarianza di LaSalle.

## 5.5 Il criterio di Routh-Hurwitz

La stabilità dei sistemi lineari stazionari espressi da una funzione del tipo

$$G(s) = \frac{b_0 + b_1s + \dots + b_ms^m}{a_0 + a_1s + \dots + a_ns^n}$$

è legata alla posizione nel piano complesso dei poli della funzione, che sono le radici di una equazione algebrica del tipo:

$$a_ns^n + a_{n-1}s^{n-1} + \dots + a_0 = 0 \quad (5.1)$$

cioè l'equazione caratteristica del sistema. Se questa ha grado elevato, la determinazione delle sue radici comporta calcoli non semplici. Risulta quindi utile un criterio che permetta di determinare il segno della parte reale di queste, eseguendo un esame dei coefficienti. Il criterio di Routh-Hurwitz consente di dedurre informazioni sulla posizione dei poli della  $G(s)$  senza risolvere l'equazione caratteristica.

Sia data

$$G(s) = \frac{b_0 + b_1s + \dots + b_ms^m}{a_0 + a_1s + \dots + a_ns^n}$$

senza perdere generalità si suppone:

- $a_n$  positivo
- $a_0$  non nullo

Si verifica facilmente che se l'equazione ha radici tutte con parte reale negativa, cioè se il corrispondente sistema è asintoticamente stabile, tutti i coefficienti  $a_0, a_1, \dots, a_n$  sono positivi. Quindi, condizione necessaria ma non sufficiente affinché le radici della (5.1) abbiano tutte parte reale negativa è che sia verificata  $a_i > 0$  per ogni  $i = 0, \dots, n$ .

Per applicare il criterio di Routh-Hurwitz occorre innanzitutto costruire la tabella di Routh con i coefficienti del polinomio caratteristico di  $G(s)$ :

$n$	$a_n$	$a_{n-2}$	$a_{n-4}$	$\dots$
$n-1$	$a_{n-1}$	$a_{n-3}$	$a_{n-5}$	$\dots$
$n-2$	$b_{n-2}$	$b_{n-4}$	$b_{n-6}$	$\dots$
$n-3$	$c_{n-3}$	$c_{n-5}$	$c_{n-7}$	$\dots$
$\dots$	$\dots$	$\dots$	$\dots$	$\dots$

Le prime due righe della colonna sono formate dai coefficienti del polinomio a partire da quello che corrisponde alla potenza di grado massimo, mentre gli elementi delle righe

successive sono dati da:

$$\begin{aligned} b_{n-2} &= \frac{a_{n-1}a_{n-2} - a_na_{n-3}}{a_{n-1}}, \\ b_{n-4} &= \frac{a_{n-1}a_{n-4} - a_na_{n-5}}{a_{n-1}}, \\ &\dots \\ b_i &= \frac{a_{n-1}a_{n-i} - a_na_{n-(i+1)}}{a_{n-1}} \end{aligned}$$

In modo analogo si costruiscono i termini  $c_i$ :

$$\begin{aligned} c_{n-3} &= \frac{b_{n-2}a_{n-3} - a_{n-1}b_{n-4}}{b_{n-2}}, \\ c_{n-5} &= \frac{b_{n-2}a_{n-5} - a_{n-1}b_{n-6}}{b_{n-2}}, \\ &\dots \\ c_i &= \frac{b_{n-2}a_{n-i} - a_{n-1}b_{n-(i+1)}}{b_{n-2}} \end{aligned}$$

Le righe di questa tabella sono contraddistinte dai numeri  $n, n-1, \dots$  e quindi sono di lunghezza decrescente; infatti l'ultima riga, la numero 0, ha un solo elemento.

Data una tabella di Routh costruita come sopra, vale il seguente teorema:

**Teorema 6.** Ad ogni variazione di segno che presentano i termini della prima colonna della tabella, corrisponde una radice con parte reale negativa

Durante la costruzione della tabella di Routh si possono presentare due problemi:

- Il primo termine di una riga è nullo;
- Tutti i termini di una riga sono nulli.

Nel primo caso la costruzione della tabella può essere completata considerando, al posto del termine nullo, un termine  $\pm\epsilon$  di modulo piccolo a piacere. Non è necessario dividere la riga successiva per questo termine, ma solo tenerne conto del segno. Questo è il cosiddetto *metodo  $\epsilon$* . Non sempre è di agevole impiego, in quanto si possono avere tabelle di Routh con più zeri come primi elementi di una riga, e comunque, continuando il quadro in chiave teorica, in genere non è facile stabilire quali elementi siano infinitesimi rispetto ad altri.

Nel secondo caso la costruzione della tabella non può essere proseguita in alcun modo. Questo si verifica sempre in corrispondenza di righe contraddistinte da un numero dispari  $2m+1$ .

Le eventuali variazioni di segno che si verificano nella prima colonna della tabella relative alle prime  $n - (2m + 1)$  righe e riguardano solo  $n - 2m$  radici del polinomio. Ogni variazione di segno corrisponde ad una radice con parte reale positiva ed ogni permanenza del segno ad una radice con parte reale negativa. Per dedurre informazioni sulla posizione delle restanti  $2m$  radici si procede nel seguente modo:

- Siano  $b_{2m}, b_{2m-2}, \dots, b_0$  i termini della riga immediatamente precedente a quella con tutti zeri;
- Si costruisca l'equazione ausiliaria  $b_{2m}s^{2m} + b_{2m-2}s^{2m-2} + \dots + b_0 = 0$  e la si risolva. Le sue radici coincidono con le  $2m$  radici dell'equazione polinomiale in esame, sulle quali la tabella di Routh non ha fornito informazioni.
- Poiché nell'equazione ausiliaria mancano i termini di grado dispari, le sue radici sono simmetriche rispetto all'origine. Infatti l'equazione ausiliaria si riconduce ad un'equazione di grado  $m$  operando la sostituzione  $s^2 = z$  nell'equazione ausiliaria ottenendo  $b_{2m}z^m + b_{2m-2}z^{m-1} + \dots + b_0 = 0$ .
- Ogni **radice reale negativa** dell'equazione algebrica di grado  $m$  nella variabile  $z$  ottenuta come sopra, corrisponde a due **radici immaginarie**;
- Ogni **radice reale positiva** corrisponde a due **radici reali simmetriche** rispetto all'origine;
- Ogni coppia di **radici complesse coniugate** corrisponde a due coppie di **radici complesse coniugate simmetriche** rispetto all'origine.

Pertanto l'equazione ausiliaria ha tante radici a parte reale positiva quante sono le sue radici a parte reale negativa e può anche presentare radici a parte reale nulla. Il problema principale di questa equazione ausiliaria è che è facilmente risolvibile solo se di grado non elevato. Se il grado è troppo elevato se ne deriva il primo membro e si prosegue la tabella di Routh, disponendo i coefficienti del polinomio così ottenuto in corrispondenza della riga di tutti zeri: il numero delle variazioni di segno che si verificano nella prima colonna della tabella così proseguita, a partire dalla riga contraddistinta con il numero  $n - (2m + 1)$  è uguale al numero di radici dell'equazione ausiliaria a parte reale positiva. Le eventuali radici immaginarie non portano a variazioni di segno, così come quelle a parte reale positiva.

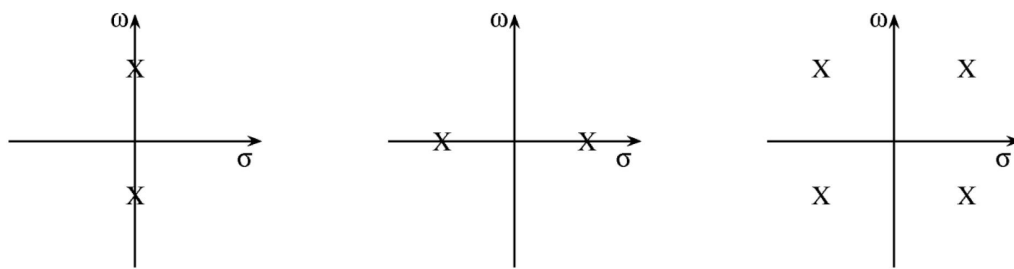


Figura 5.1: Esempi di posizioni delle radici

# Bibliografia

- [1] Halanay, A. ; Ràsvan, V.: Applications of Lyapunov methods in stability. Mathematics and its applications, 245. Kluwer Academic Publishers Group, Dordrecht, 1993.
- [2] Rouché, N.; Habets, P.; Laloy, M.: Stability theory by Liapunov's direct method. Applied Mathematical Sciences, Vol. 22 Springer - Verlag, New York - Heidelberg, 1977.
- [3] J. P. LaSalle : The stability of dynamical Systems. Appendix A. Limiting Equations and stability of nonautonomous ordinary differential equations. Brown University. Philadelphia, Pennsylvania, 1976.
- [4] Kumar V. ; Abbas A. K. ; Fausto N.; Aster J.C. Robbins e Cotran: Le basi patologiche delle malattie-Patologia generale. VIII edizione Volume 2.
- [5] Ambrosetti A. : Appunti sulle equazioni differenziali ordinarie. Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste. Edizione Springer-Italia 2012.